

51

Int. Cl. 2:

**A 61 K 47/00**

19 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**Behördeneigentlich**

**DT 25 48 413 A 1**

13

11

# **Offenlegungsschrift 25 48 413**

21

Aktenzeichen:

P 25 48 413.3

22

Anmeldetag:

27. 10. 75

43

Offenlegungstag:

28. 4. 77

30

Unionspriorität:

32 33 31

54

Bezeichnung:

Depotpräparate in öliger ungesättigter Lösung zur intramuskulären Injektion

71

Anmelder:

Schering AG, 1000 Berlin und 4819 Bergkamen

72

Erfinder:

Speck, Ulrich, Dr.; Pinter, Erwig, Dr.; Lachnit-Fixson, Ursula, Dr.;  
Hahn-Godefroy, Johann-Diederich, Dr.; 1000 Berlin

**DT 25 48 413 A 1**

**BEST AVAILABLE COPY**

4. 77 709 817/923

7/80

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1.) Depotpräparate in öliger ungesättigter Lösung zur intramuskulären Injektion mit langanhaltender für den gewünschten Zweck ausreichender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Verlängerung der Wirkung unter Beibehaltung der zu applizierenden Wirkstoffmenge das Volumen der Injektionslösung vergrößert.
- 2.) Depotpräparate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man das Injektionsvolumen auf das Eineinhalb- bis Dreifache vergrößert.
- 3.) Depotpräparate nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Injektionslösung eine ölige Lösung des Wirkstoffes in einem Gemisch von Rizinusöl/Benzylbenzoat verwendet.
- 4.) Depotpräparate nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff ein oder mehrere lipophile Steroide verwendet.
- 5.) Depotpräparate nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff Steroidester von physiologisch verträglichen Carbonsäuren verwendet.

709817/0923

- 12 -

ORIGINAL INSPECTED

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hamann · Dr. Heinz Hanne  
Karl Otto Mittelstenscheid · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Herbert Asmle  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 108 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,  
Konto-Nr. 14-382, Bankleitzahl 100 200 00

H3 ED IV 17094

- 2.

- 6.) Depotpräparate nach Anspruch 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Wirkstoff ein Steroidhormon mit gestagener Depotwirkung, insbesondere  $17\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-önanthat verwendet.
- 7.) Depotpräparate nach Anspruch 4 und 5, dadurch gekennzeichnet, daß man 50-500 mg Steroidhormon mit gestagener Depotwirkung in 1-6 ml eines Gemisches von Rizinusöl/Benzylbenzoat im Verhältnis 6:4 verwendet.
- 8.) Depotpräparate nach Anspruch 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man 200-400 mg  $17\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-önanthat in 2-4 ml eines Gemisches von Rizinusöl/Benzylbenzoat im Verhältnis 6:4 verwendet.
- 9.) Verfahren zur Herstellung von Depotpräparaten in öliger ungesättigter Lösung zur intramuskulären Injektion mit langanhaltender für den gewünschten Zweck ausreichender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß man den lipophilen Wirkstoff in einem öligen Lösungsmittel oder Gemischen davon löst, die gesättigte Lösung auf das Eineinhalb- bis Dreifache des Volumens der gesättigten Lösung verdünnt, die Lösung steril filtriert und in üblicher Weise in Ampullen zu 1, 2, 3 oder 4 ml abfüllt und sterilisiert.

3.

- 10.) Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man  
als öliges Lösungsmittel ein Gemisch von Benzylbenzoat/  
Rizinusöl verwendet.

709817/0923

Berlin, den 24. 10. 1975  
2548413

- 4.

Depotpräparate in öliger ungesättigter  
Lösung zur intramuskulären Injektion

Gegenstand der Erfindung sind Depotpräparate in öliger ungesättigter Lösung zur intramuskulären Injektion.

Injizierbare Depotpräparate sind bereits bekannt.

Sie haben gegenüber den oral applizierbaren Präparaten den Vorteil, daß eine einzige Injektion für einen oder mehrere Monate ausreichend ist, während zum Beispiel Tabletten täglich eingenommen werden müssen. Eine Depotwirkung kommt häufig dadurch zustande, daß man den Wirkstoff zu einer Trägersubstanz gibt, die den Wirkstoff verzögert abgibt. Eine zusätzliche Depotwirkung kann dadurch erreicht werden, daß man ein Derivat des Wirkstoffes verwendet, das erst im Körper zum Wirkstoff abgebaut wird.

Depotpräparate von gestagenen Substanzen werden zum Beispiel als konzeptionsverhütende Mittel eingesetzt. So ist zum Beispiel die ölige Lösung von 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-Önanthat ein seit Jahren klinisch erprobtes Depotkontrazeptivum. Bei einer Dosis von 200 mg in 1 ml Rizinusöl/Benzylbenzoat (6:4) hält die Wirkung 12 Wochen an. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Zahl der Schwangerschaften etwas größer ist als bei der

- 2 -

709817/0923

- 2 -

- 5 -

2548413

täglichen oralen Tabletteneinnahme und daß unerwünschte Schwangerschaften insbesondere kurz vor Ende des Injektionsintervalls auftreten. Außerdem wäre es wünschenswert, eine über 13 Wochen (3 Monate) anhaltende Wirkung zu erhalten, weil dann die Applikationsintervalle bezogen auf den Zyklus einfacher zu berechnen wären.

Es wurde nun gefunden, daß eine Verlängerung der Depotwirkung eintritt, wenn man unter Beibehaltung der zu applizierenden Wirkstoffmenge das Volumen der Injektionslösung vergrößert.

Weiblichen Beagle-Hunden im Gewicht von etwa 13 kg wurden je 200 mg 14,15 -<sup>3</sup>H markiertes Norethisteronönanthrat bzw. 4-<sup>14</sup>C-markiertes Norethisteronönanthrat in 1,8 ml und in 0,6 ml Rizinusöl/Benzylbenzoat (6:4) gleichzeitig in den rechten und linken M. gluteus injiziert. 13 Wochen lang wurden die <sup>14</sup>C- und <sup>3</sup>H-Aktivität in Blut, Plasma, Harn und Faeces bestimmt. Die der Freigabe aus dem Depot proportionale Ausscheidung der markierten Substanzen zeigt bis 7 Wochen nach der Applikation keinen systematischen Unterschied zwischen den gewählten Applikationsvolumina. Es ist nur eine sehr geringe prozentuale Verminderung der Freigabe bei den anfangs hohen Freigaberaten aus dem größeren Volumen festzustellen. Von der 8. Woche an überwiegen die Anteile der mit dem größeren Volumen applizierten Markierung. In der 13. Woche nach der Applikation ist die Freigabe aus den Injektionsvolumina zugunsten der 1,8 ml Lösung um das Dreieinhalb-

- 3 -

709817/0923

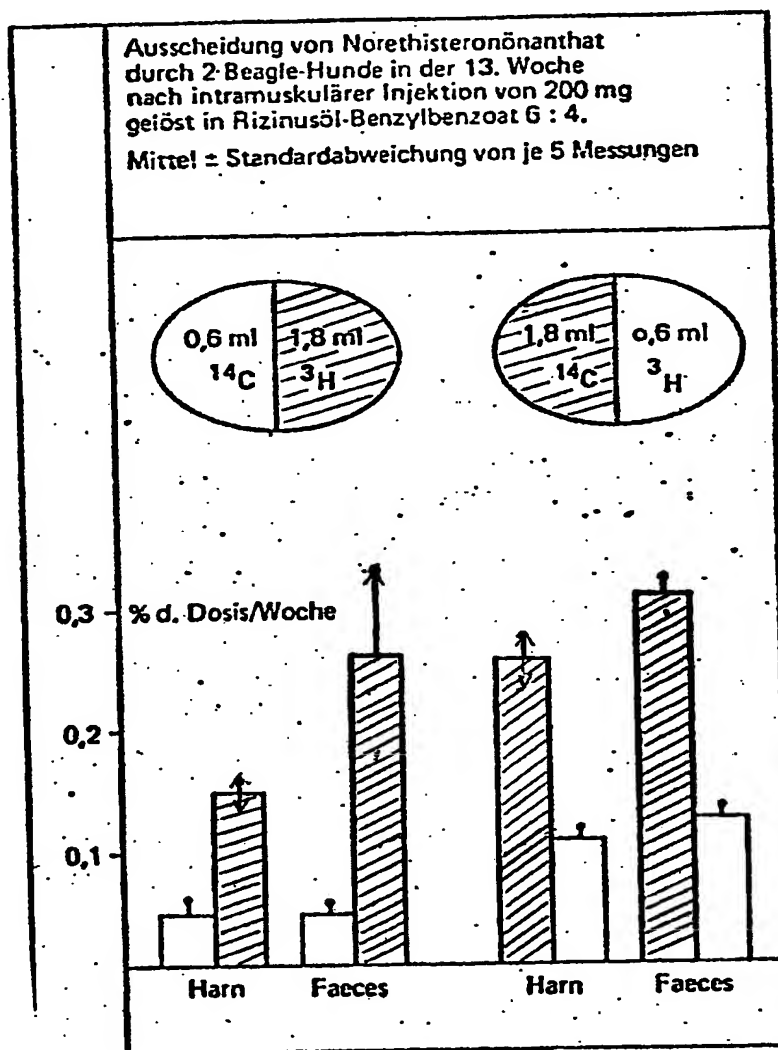
- 3 -

2548413

- 6 -

erhöht  
fache, das heißt in der 13. Woche wurde eine gegenüber dem  
kleineren Volumen etwa 3,5-fach höhere Freigaberate beobachtet.

Die Meßwerte für die 13. Woche sind in dem folgenden Säulen-  
diagramm aufgeführt.



709817/0923

- 4 -

- 4 -

2548413

- 4 -

Es war nicht vorauszusehen, daß bei gleicher Wirkstoffmenge durch Vergrößerung des Lösungsvolumens nach intramuskulärer Injektion eine verzögerte Wirkstofffreigabe und damit eine Verlängerung der Wirkungsdauer eintritt.

Aufgrund der Verlängerung der Wirkungsdauer durch Vergrößerung des Injektionsvolumens ist die Menge von 200 mg Norethisteron-önanthat für einen sicheren Konzeptionsschutz über 3 Monate bei Frauen im gebärfähigen Alter ausreichend. Für einen kürzeren oder längeren Zeitraum als 3 Monate werden geringere bzw. größere Wirkstoffmengen benötigt. Im allgemeinen wird man 50-500, vorzugsweise 200-400, mg Norethisteronönanthat oder entsprechende Mengen eines entsprechenden Depotgestagens in 1-6, vorzugsweise 2-4, ml ölicher Lösung verwenden.

Die Verlängerung der Wirkungsdauer tritt bereits bei einer geringen Vergrößerung des Volumens ein; zweckmäßig ist jedoch eine Vergrößerung des Lösungsmittelvolumens um das Eineinhalb- bis Dreifache. Eine darüber hinausgehende Vergrößerung des Lösungsmittelvolumens ist grundsätzlich im Sinne dieser Erfindung möglich, ist jedoch nicht zu empfehlen, weil derart große Volumina i. m. appliziert zu Beschwerden führen.

- 5 -

709817/0923



- 8 -

2548413

- 8 -

Die Erfindung betrifft somit Depotpräparate in ölicher ungesättigter Lösung zur intramuskulären Injektion mit langanhaltender für den gewünschten Zweck ausreichender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß man zur Verlängerung der Wirkung unter Beibehaltung der zu applizierenden Wirkstoffmenge das Volumen der Injektionslösung vergrößert.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung von Depotpräparaten in ölicher ungesättigter Lösung zur intramuskulären Injektion mit langanhaltender für den gewünschten Zweck ausreichender Wirkung, dadurch gekennzeichnet, daß man einen oder mehrere lipophile Wirkstoffe in einem öligen Lösungsmittel oder Gemischen davon löst, die gesättigte Lösung auf das Eineinhalb- bis Dreifache des Volumens der gesättigten Lösung verdünnt, die Lösung steril filtriert und in üblicher Weise in Ampullen zu 1, 2, 3 oder 4 ml abfüllt und sterilisiert.

Als Wirkstoffe kommen vorzugsweise Verbindungen infrage, die aufgrund ihrer chemischen Struktur bereits eine protrahierte Wirkung entfalten und bei denen aufgrund ihres Wirkungsspektrums eine Dauerbehandlung angezeigt ist. Solche Verbindungen sind zum Beispiel lipophile Steroidhormone und hier insbesondere Steroidalkohole in Form ihrer Ester. Bevorzugt geeignet sind Steroide mit einer gestagenen, östrogenen oder androgenen

- 6 -

709817/0923

- 9 .

Wirkung, beispielsweise für die Fertilitätskontrolle bei Mensch und Tier oder für die Behandlung klimakterischer Beschwerden bei Frauen. Auch Kombinationen von zum Beispiel gestagenen und östrogenen oder östrogenen und androgenen Wirkstoffen kommen infrage.

Als gestagene Steroidhormone seien beispielsweise genannt die Ester des 17-Hydroxyprogesterons und des 19-Nor-17-hydroxyprogesterons, ferner 17-Hydroxyprogesteronderivate, wie zum Beispiel die 17-Ester von 6 $\alpha$ -Methyl-17-hydroxyprogesteron, 6-Methyl-6-dehydro-17-hydroxyprogesteron, 6-Chlor- bzw. 6-Fluor-6-dehydro-17-hydroxyprogesteron, 6-Chlor- bzw. 6-Fluor-6-dehydro-16 $\alpha$ -methyl-17-hydroxyprogesteron, 6,16 $\alpha$ -Dimethyl-6-dehydro-17-hydroxyprogesteron, 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ -Methylen-6-chlor- bzw. 6-Fluor-6-dehydro-17-hydroxyprogesteron oder auch Ester von 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron, 17 $\alpha$ -Äthinyl-18-methyl-19-nor-testosteron, 17 $\alpha$ -Äthinyl-4-östren-3,17 $\beta$ -diol, 17 $\alpha$ -Äthinyl-4-östren-17 $\beta$ -ol usw.

Als Östrogene sind insbesondere die Ester von Östradiol, Östriol, Östron und Äthinylöstradiol und als androgene die Ester von Testosteron, 1 $\alpha$ -Methyl-androstan-17 $\beta$ -ol-3-on und Dehydroepiandrosteron geeignet.

- 7 -

2548413

- 10 -

Die Ester sind von physiologisch verträglichen Säuren abgeleitet. Bevorzugt sind die Ester organischer Carbonsäuren mit mindestens 4 Kohlenstoffatomen. Die Säuren können der aliphatischen, cycloaliphatischen, aromatischen, aromatisch-aliphatischen oder heterocyclischen Reihe angehören. Diese Säuren können auch ungesättigt und/oder mehrbasisch und/oder in üblicher Weise substituiert sein. Als Beispiele für die Substituenten seien Alkyl-, Hydroxy-, Alkoxy-, Oxo- oder Aminogruppen oder Halogenatome erwähnt. Beispielsweise seien folgende Ester genannt: Butyrate, Valerianate, Capronate, Önanthate, Pelargonate, Undecylate, Benzoate,  $\beta$ -Cyclopentylpropionate, Phenylacetate usw.

Eine in dem Steroidhormon anwesende 3-Ketogruppe kann funktionell abgewandelt sein und zum Beispiel als Enolester- oder Enoläthergruppe vorliegen. Im Falle einer Enolestergruppe kommen auch hier die bereits obengenannten Esterreste aber auch Acetate und Propionate infrage. Im Falle einer Enoläthergruppe kann der Ätherrest ein vorzugsweise niederer Alkylrest, beispielsweise der Methyl- oder Äthylrest, sein. Geeignet sind auch cyclische Alkylreste wie der Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

Die wirksame Dosis ist abhängig von dem Zweck der Behandlung, von der Art des Wirkstoffes und der gewünschten Dauer der

- 8 -

709817/0923

- 8 -

2548413

- 11.

Wirkung. Sie beträgt zum Beispiel für 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-önanthat zur Fertilitätskontrolle bei der Frau für 3 Monate 200 mg. Anstelle von 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-önanthat können auch vergleichbare Depotgestagene angewendet werden. Die verabreichte Menge vergleichbarer Gestagene ist gleich derjenigen, die der Verabfolgung von dreimonatlich 200 mg 17 $\alpha$ -Äthinyl-19-nor-testosteron-önanthat entspricht.

Die Präparate werden in öliger Lösung intramuskulär injiziert. Das erfindungsgemäße Injektionsvolumen beträgt 1 bis 6 ml. Die Wirkstoffe werden in einem für die Injektion geeigneten öligen Lösungsmittel, wie sie dem Fachmann für solche Zwecke bekannt sind, in der 1,5- bis 3-fachen der üblicherweise benötigten Lösungsmittelmenge gelöst, steril filtriert und unter aseptischen Bedingungen in Ampullen abgefüllt.

Als ölige Lösungsmittel sind beispielsweise Sesamöl und Rizinusöl geeignet. Den öligen Lösungsmitteln können zur Steigerung der Wirkstofflöslichkeit Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden. Neben den genannten können auch weitere pflanzliche Öle wie Leinsamenöl, Baumwollsaamenöl, Sonnenblumenöl, Erdnußöl, Olivenöl, Weizenöl u. ä. verwendet werden. Geeignet sind auch synthetische Öle, wie Polyäthylenglykol, Triglyceride höherer

- 9 -

709817/0923

- 9 -

2548413

- 12.

gesättigter Fettsäuren, Monoester höherer Fettsäuren usw.

Als Lösungsmittel wird ein Gemisch aus Rizinusöl/Benzylbenzoat  
im Verhältnis 6:4 bevorzugt.

- 10 -

709817/0923

Vorstand: Dr. Christian Bruhn - Hans-Jürgen Henning - Dr. Heinz Hanneke  
Karl Otto Müllettscheid - Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Heribert Asmis  
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen

Postanschrift: SCHERING AG - D-1 Berlin 65 - Postfach 65 63 11  
Postscheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 106 7006 06, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5006, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft - Frankfurter Bank -, Berlin,

2548413

13.

Beispiel 1

2000 mg 19-Nor-17 $\alpha$ -äthinyl-testosteron-önanthat werden in einer Mischung von Rizinusöl/Benzylbenzoat (6:4) gelöst und die Lösung dann auf 20 ml aufgefüllt. Die steril filtrierte Lösung wird in üblicher Weise unter aseptischen Bedingungen in 2 ml-Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden schließlich 2 Stunden bei 120°C sterilisiert.

Beispiel 2

2000 mg 19-Nor-17 $\alpha$ -äthinyl-testosteron-önanthat werden in einer Mischung von Rizinusöl/Benzylbenzoat (6:4) gelöst und die Lösung dann auf 30 ml aufgefüllt. Die steril filtrierte Lösung wird in üblicher Weise unter aseptischen Bedingungen in 3 ml-Ampullen abgefüllt. Die Ampullen werden schließlich 2 Stunden bei 120°C sterilisiert.

- 14 -

709817/0923

Vorstand: Dr. Christian Bruhn · Hans-Jürgen Hemann · Dr. Heinz Henne  
Karl Otto Mittelstaatscheid · Dr. Horst Witzel  
Stellv.: Dr. Herbert Asmis  
Voritzender des Aufsichtsrats: Dr. Eduard v. Schwartzkoppen  
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen  
Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRB 283 u. AG Kamen HRB 0061

Postanschrift: SCHERING AG · D-1 Berlin 65 · Postfach 65 03 11  
Postcheck-Konto: Berlin-West 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10  
Berliner Commerzbank AG, Berlin, Konto-Nr. 106 7006 00, Bankleitzahl 100 400 00  
Berliner Disconto-Bank AG, Berlin, Konto-Nr. 241/5008, Bankleitzahl 100 700 00  
Berliner Handels-Gesellschaft — Frankfurter Bank —, Berlin,  
Konto-Nr. 14-362, Bankleitzahl 100 202 00

H3 ED IV 17094

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**